



Different Impact of Elevated Baseline Heart Rate on Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced vs. Preserved Left Ventricular Ejection Fraction -A Report from the CHART-2 Study-

著者	伊田 剛史
号	83
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3254号
URL	http://hdl.handle.net/10097/58045

氏 名	たかだ つよし 高田 剛史
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 26 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Different Impact of Elevated Baseline Heart Rate on Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced vs. Preserved Left Ventricular Ejection Fraction -A Report from the CHART-2 Study- (収縮能の保たれた心不全患者と収縮能の低下した心不全患者における心拍数の予後に与える影響の差異について -東北慢性心不全登録研究からの報告-)
論文審査委員	主査 教授 下川 宏明 教授 辻 一郎 教授 栗山 進一

論文内容要旨

近年、心血管疾患に対する治療法の進歩により、慢性心不全へと移行する患者が増加し、本邦の高齢化社会も相まって、高齢者における慢性心不全患者の増加が問題となってきた。その中で、高齢者に多いとされる左室収縮能の保たれた心不全 (HFpEF) の存在が明らかとなり、入院する心不全の約半数が HFpEF であり、その予後も左室収縮能の低下した心不全 (HFrEF) と同等であることが明らかとなってきた。一方、慢性心不全患者における上昇した安静時心拍数が、予後不良因子であることが過去の多くの研究より明らかとされてきたが、多くは HFrEF に関する報告であり、HFpEF に関する報告は非常に少なく、詳細については未だ不明のままである。東北大学循環器内科では、慢性心不全患者に関する前向き大規模観察研究である東北慢性心不全登録研究 (CHART-2) を進行中であり、計 10,219 名の心血管疾患患者のデータを蓄積し、随時心疾患に関する重要因子を解析している。今回私は、この CHART-2 のデータを元に HFrEF 及び HFpEF における登録時安静心拍数の予後に与える影響を比較検討した。

CHART-2 に登録された患者のうち、症候性心不全であり、かつ心房細動の記録がなくペースメーカーなどのデバイスが植え込まれていない患者を対象とした。解析においてはそれぞれの群で登録時心拍数に従い 3 分位に分類し (心拍数の低い群から HR1, HR2, HR3)、HR2、HR3 の HR1 に対する、全死亡、心血管死、心不全死、非心血管死、心不全入院へのハザード比を、Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。また、心拍数に最も影響を与えられとされる β 遮断薬の効果

を、HFrEF および HFpEF 群において Cox 比例ハザードモデルを用いて比較検討した。最後に、心血管死を左右する登録時の心拍数を、決定木法の一つである Classification and Regression Tree (CART)を用いて算出した。

最終対象患者数は 2,688 例であり、HFrEF 885 例、HFpEF 1,803 例であった。全死亡に関する HR3 の HR1 に対するハザード比は、HFrEF で 1.77 (95%CI 1.16-2.69)、HFpEF で 1.82 (1.26-2.64) と両群で差が認められなかった。しかし心血管死に関しては、HFrEF 1.49 (0.87-2.54) に対し HFpEF 2.17 (1.19-3.99) であり、HFpEF において心拍数の上昇による影響が強いことが示唆された。特に心不全死に関しては、HFrEF 1.07 (0.70-1.46) に対し HFpEF 3.79 (1.24-11.62) とかなりの差がみとめられた。また、 β 遮断薬の心不全死に対する効果は、HFrEF でハザード比 0.49 (P=0.038) と有意であるものの HFpEF では 0.64 (P=0.321) と有意とはならなかった。最後に、CART による心拍数の心血管死の可能性を大きく分ける分岐点は HFrEF で 69.5、HFpEF で 63.5 と HFpEF で低い結果となった。

本研究結果より、HFrEF と比較して HFpEF では心拍数の予後に与える影響が強いことが示唆された。しかし一方で、HFpEF における β 遮断薬の効果は HFrEF ほど明らかでなく、かつ予後を左右する心拍数が低いことも示された。今後の心拍数低下治療による予後改善効果については更なる検討が必要であると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 Different Impact of Elevated Baseline Heart Rate on Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced vs. Preserved Left Ventricular Ejection Fraction - A Report from the CHART-2 Study: (収縮能の保たれた心不全患者と収縮能の低下した心不全患者における心拍数の予後に与える影響の差異について - 東北慢性心不全登録研究からの報告 -)

所属専攻・分野名 医科学専攻 循環器内科学分野

氏名 高田 剛史

近年、心不全症例に左室収縮能の保たれた症例が数多く含まれ、またその予後も不良であることが明らかとなってきた。こうした収縮能の保たれた心不全（HFpEF：Heart Failure with preserved Ejection Fraction）では高齢者、女性、高血圧患者の頻度が高いとされるが、超高齢社会に突入した本邦を中心に世界中でその増加が問題となっている。

さて心拍数と寿命との関連は古くから指摘され、心拍数の高い人間の寿命は低い人間に比べて寿命は一般に短い。特に心機能の低下した心不全症例では心拍数の増加は心筋負荷増大の原因であると同時に交感神経系の亢進の結果でもあり、これらの側面を通じて生命予後に密接に相關することは想像に難くない。事実これまでに慢性心不全患者における心拍数が、予後不良因子との報告は数多い。しかしながらこれらの報告は収縮能の低下した心不全（HFrEF：Heart Failure with reduced Ejection Fraction）に関するものがほとんどであり、HFpEF に関する報告は極めて少ないのが現状であった。

本研究では、慢性心不全に関する前向き大規模観察研究である東北慢性心不全登録研究（N=10, 219）に登録された洞調律の慢性心不全 2, 688 症例（HFrEF 885 例、HFpEF 1, 803 例）において登録時の心拍数と、全死亡、心血管死、心不全死、非心血管死、心不全入院の頻度との関連を検討した。その結果、HFpEF では心拍数の予後に与える影響が HFrEF と比較して大きく、また良好な予後と相關する心拍数が HFrEF と比較してさらに低いことが明らかにされた。またさらには心不全の標準的治療薬剤である β 遮断薬の効果は HFpEF では示されず、通常量の β 遮断薬による心拍数低減では生命予後改善には不十分であった可能性も示され、HFpEF における治療戦略の見直しの必要性が示された。

本研究は世界でも最大規模の心不全コホートをを用いて HFpEF における心拍数と生命予後との関連を HFrEF と比較しつつ検証した学術的価値の高い論文である。現在 HFpEF は世界中で増加しており、その一刻も早い治療法の確立が待たれているが、本研究の知見は HFpEF の治療法確立に向けた極めて重要なメッセージを含むものと考えられる。よって本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。